


Requested document: [JP63196583 click here to view the pdf document](#)

Absolute S confirmation enantiomers of amide derivatives of 3-aminoquinuclidine, process for their preparation and their therapeutical use.

Patent Number: ☐ [EP0280603](#)
Publication date: 1988-08-31
Inventor(s): DORME NICOLE; RENAUD ALAIN; LANGLOIS MICHEL
Applicant(s): DELALANDE SA (FR)
Requested Patent: ☐ [JP63196583](#)
Application Number: EP19880400253 19880203
Priority Number(s): FR19870001355 19870204
IPC Classification: C07D453/02
EC Classification: [C07D453/02](#)
Equivalents: AU1123088, AU619731, ☐ [DE280603T](#), ☐ [FR2610323](#), JP6081754B, ZA8800723
Cited Documents: [EP0099789](#)

Abstract

Enantiomer of absolute S configuration of formula:  where: X = O or S; and Ar denotes a: - phenyl nucleus substituted by one, two or three C1-C4 alkoxy groups; - phenyl nucleus substituted in position 2 by an OCH3 group and in position 5 by a halogen atom or a lower alkylcarbonyl group; - phenyl nucleus substituted in position 2 by OCH3, in position 4 by NH2 or alkylcarbonyl -NH- and in position 5 by a halogen; - (3-fluoro-2-methoxy)phenyl group; - 5-pyrimidinyl group substituted in position 2 by NH2 and in position 4 by alkoxy or phenoxy. These compounds are useful as medications with gastrokinetic and antiemetic activity.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-196583

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和63年(1988)8月15日

C 07 D 453/02
A 61 K 31/435

ACP

7430-4C
7431-4C

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全7頁)

⑤ 発明の名称 3-アミノキヌクリジンのアミド誘導体の絶対配置Sを持つ鏡像異性体、その製法及びそれを使用した治療法

② 特 願 昭63-22969

② 出 願 昭63(1988)2月4日

優先権主張 ③ 1987年2月4日 ③ フランス(FR) ③ 8701355

⑦ 発 明 者 ニ コ ル ド ル ム フランス共和国, 75016 バリ, リュ ド ロンシャン, 106番地

⑦ 発 明 者 ア レ ン ラ ノ ード フランス共和国, 92500 リュエル マルメゾン, プラス デザール, 16番地

⑦ 発 明 者 ミ ッ シ エ ル ラ ン グ ロ フ フランス共和国, 78530 ビュック, プラス セザール, 4番地

① 出 願 人 デ ラ ラ ー ン ド ソ シ エ テ ア ノ ニ ム フランス共和国, 92400 クールベヴァ, ルー アンリ レニウオウ, 32番地

⑦ 代 理 人 弁 理 士 佐 田 守 雄 外1名

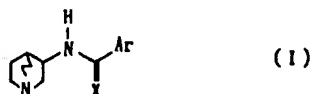
明 細 書

1. 発明の名称

3-アミノキヌクリジンのアミド誘導体の絶対配置Sを持つ鏡像異性体、その製法及びそれを使用した治療法

2. 特許請求の範囲

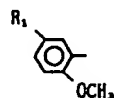
1. 下式(I)、



(ここで、Xは酸素原子又は硫黄原子を示し、Arは下記の項目(a)～(e)のいずれか1つを示す；

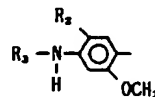
(a) 炭素数が1乃至4つのアルコキシ基が1乃至3つ置換したフェニール環、

(b) 下記構造を持つフェニール環、



(ここで、R₁はハロゲン原子又は、炭素数が1乃至4つのアルキル基を含むアルキルカルボニル基を示す)

(c) 下記構造を持つフェニール基、

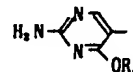


(ここで、R₂はハロゲン原子を示し、R₃は水素原子、又は炭素数が1乃至4つのアルキル残基を含むアルキルカルボニル基である)

(d) 3-フロロ-2-メトキシフェニール基、

または

(e) 下記構造を持つ5-ピリミジニル基、



(ここで、R₄は炭素数が1乃至4つのアルキル基又はフェニール環を示す)

で示される3-アミノキヌクリジンのアミド誘導体の絶対配置Sを持つ鏡像異性体、前記誘導体の水和物及び塩並びに前記誘導体に有機酸又は無機酸を付加して出来る塩。

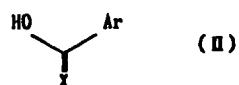
2. N-(3-キヌクリジニル)-4-アミノ-5-クロロ

-2-メトキシベンズアミドの絶対配置Sを持つ左旋性鏡像異性体、これが有機酸又は無機酸を付加して出来る塩、及びこのベンズアミドの水和物及びこれらの塩。

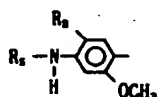
3. 製薬上受け入れられる賦形剤と組合せて、請求項1または2記載の鏡像異性体を少なくとも1つ含み、特に鎮吐作用を示すところの製薬組成物。

4. 鎮吐作用を示す医薬品の製造のために、請求項1または2記載の鏡像異性体を使用すること。

5. 立体配置Sを持つ左旋性の3-アミノキヌクリジンを、下式(II)、



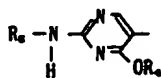
[ここで、X及びArは前記式(I)の場合と同じものを示す]で示される酸またはチオ酸とジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で縮合させることを特徴とする請求項1または2記載の鏡像異性体の製法。



(ここで、R₂はハロゲン原子を示し、R₁は炭素数が1乃至4つのアルキル残基を含むアルキルカルボニル基である)

(d) 3-フロロ-2-メトキシフェニール基、

(e) 下記構造を持つ5-ピリミジニル基、



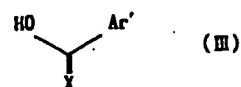
(ここで、R₄は炭素数が1乃至4つのアルキル基又はフェニール環を示し、R₃はアセトアミド基を示す)

で示される酸またはチオ酸の塩化物と縮合させて、下式(Ia)、

(以下余白)

6. 下記の工程、

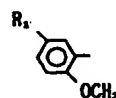
(i) 立体配置Sを持つ左旋性の3-アミノキヌクリジンを、下式(III)、



[ここで、Xは前式(I)の場合と同じ意味を示し、Ar'は下記の項目(a)~(e)のいずれか1つを示す；

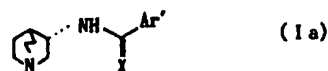
(a) 炭素数が1乃至4つのアルコキシ基が1乃至3つ置換したフェニール環、

(b) 下記構造を持つフェニール環、



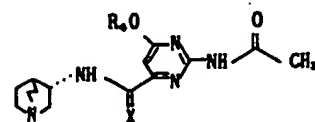
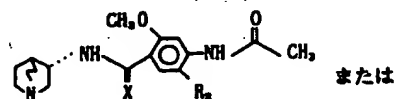
(ここで、R₃はハロゲン原子又は、炭素数が1乃至4つのアルキル基を含むアルキルカルボニル基を示す)

(c) 下記構造を持つフェニール基、



(ここで、X及びAr'は前記式(III)の場合と同じ意味である)で示される絶対配置Sを持つ鏡像異性体を生成し、しかる後、必要に応じて

(ii) 前記式(Ia)で示される鏡像異性体、特に下記の構造式、



[ここでR₃及びR₄は式(Ia)の場合と同じ意味である]を有するものを脱アセチル化反応させる工程を含むことを特徴とする請求項1

または2記載の鏡像異性体の製法。

7. 絶対配置Sを持つ左旋性の3-アミノキヌクリジン。

8. 下記の工程。

(i) D-酒石酸にN-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミドを反応させ。

(ii) その結果生成するジアステレオ異性体塩を結晶化してラセミ分割して、左旋性のN-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミドD-酒石酸塩を得。

(iii) この酒石酸塩に塩基を反応させて(S)-(-)-N-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミドを得、しかる後

(iv) このS-(-)アミドを酸により加水分解させる工程を含むことを特徴とする、絶対配置Sを持つ左旋性の3-アミノキヌクリジンの製法。

9. 下記の工程。

(i) キヌクリジノンに(R)- α -メチルベンジルアミンを反応させて(R)-N-(α -メチルベ

ンジル)-3-キヌクリジニミンを得。

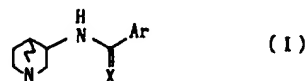
(ii) このイミンをアルカリ金属水素化ホウ素で還元し(S)-N-((R)- α -メチルベンジル)-3-アミノキヌクリジンを得、しかる後

(iii) その生成物を酸媒体中で水素化分解する工程を含むことを特徴とする、絶対配置Sを持つ左旋性の3-アミノキヌクリジンの製法。

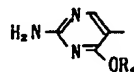
3. 発明の詳細な説明

本発明の主題は、3-アミノキヌクリジンのアミド誘導体の絶対配置Sを持つ鏡像異性体、その製法及びその治療への応用である。

3-アミノキヌクリジン(3-aminoquinuclidine)のアミド誘導体は下式(I)で表わされる。



(ここで、Xは酸素原子又は硫黄原子を示し、Arは下記の項目(a)~(e)のどれか1つを示す)：



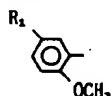
(ここで、R4は炭素数が1乃至4つのアルキル基又はフェニール環を示す)。

前記式(I)に相当する3-アミノキヌクリジンのアミド誘導体、これら誘導体が有機酸又は無機酸を付加して出来る塩類、並びにこれら誘導体の水和物及び塩は、既にEP-A-0, 099, 789で知られている。

しかしながら、上記した式(I)の誘導体、その塩及び水和物は、EP-A-0, 099, 789で説明されているとは言え、それらのラセミ混合物の形態であるにすぎない。これら化合物のラセミ混合物の研究過程で、出願人は各々のラセミ混合物に対応する2種の鏡像異性体を合成すべく努めた。この合成に伴う問題を克服した後、出願人はこれら鏡像異性体の薬理的性質を研究した結果、全く予期しないことには、絶対配置Sを持つ鏡像異性体は、対応するラセミ混合物及び絶対配置Rを持つ鏡像異性体とは全く異つ

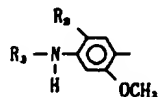
(a) 炭素数が1乃至4つのアルコキシ基が1乃至3つ置換したフェニール環；

(b) 下記構造を持つフェニール環；



(ここで、R1はハロゲン原子又は、炭素数が1乃至4つのアルキル基を含むアルキルカルボニル基を示す)；

(c) 下記構造を持つフェニール基。



(ここで、R2はハロゲン原子を示し、R3は水素原子、又は炭素数が1乃至4つのアルキル残基を含むアルキルカルボニル基である)；

(d) 3-フロロ-2-メトキシフェニール基；

または、

(e) 下記構造を持つ5-ピリミジニル基。

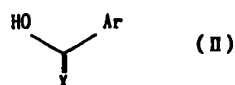
た薬理的性質を示すことを発見するに至った。

従って、本発明の主題は、式(I)に係わる上記誘導体、塩及び水和物の絶対配置Sを持つ鏡像異性体である。更に、本主題はこれら鏡像異性体の製法及び治療への応用を含む。

本発明による鏡像異性体は、ラセミ混合物の分割又は立体特異性合成によって得る。

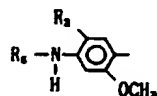
立体特異性合成は、下記(1)及び(2)の2つの方法のいずれかにより行なわれる。

(1) 立体配置Sを持つ左旋性の3-アミノスクリジンを、下式(II)、



(ここで、XとArは前記式(I)の場合と同じ意味を表わす)で表わされる酸またはチオ酸と、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で縮合させる方法。

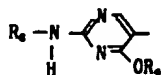
(2) 立体配置Sを持つ左旋性の3-アミノスクリジンを下式(III)、



(ここで、R2はハロゲン原子を示し、R6は炭素数が1乃至4つのアルキル残基を含むアルキルカルボニル基である)

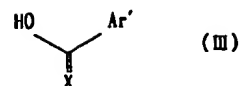
(d) 3-フロロ-2-メトキシフェニル基、

(e) 下記構造を持つ5-ピリジニル基、



(ここで、R6は炭素数が1乃至4つのアルキル基又はフェニル環を示し、R6はアセトアミド基を示す))

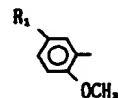
で示される酸またはチオ酸の塩化物と縮合させて、下式(1a)、



(ここで、Xは前式(I)の場合と同じ意味を示し、Ar'は下記の項目(a)~(e)のいずれか1つを示す；

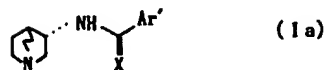
(a) 炭素数が1乃至4つのアルコキシ基が1乃至3つ置換したフェニル環、

(b) 下記構造を持つフェニル環、

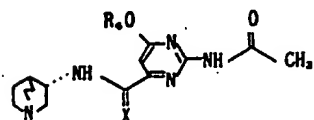
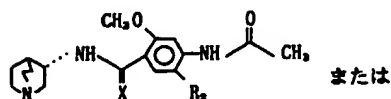


(ここで、R1はハロゲン原子又は、炭素数が1乃至4つのアルキル基を含むアルキルカルボニル基を示す)

(c) 下記構造を持つフェニル基、



(ここで、X及びAr'は式(III)の場合と同じ意味を表わす)で示される絶対配置Sを持つ鏡像異性体を生成し、しかる後必要に応じて、その得られた前記式(1a)で示される鏡像異性体、特に下記の構造式、



(ここでR2及びR6は式(1a)の場合と同じ意味である)を有するものを、好ましくは、水酸化カリウムの如き強塩基を作用させて脱ア

セチル化反応を起す方法。

3-アミノキヌクリジンは、そのラセミ混合物だけがEP-A-0,099,789で知られているに過ぎず、従って絶対配置Sを持つ左旋性の3-アミノキヌクリジンは新規化合物である。従って、この新規物質は本発明の範囲内に属する。この新規物質は、下記の2通りの異った経路で生成できる。

即ち

- (1) D-酒石酸をN-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミドに作用させ、生成したジアステレオ異性体塩を結晶化によりラセミ分割して、左旋性のN-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミドのD-酒石酸塩を得、そしてアルカリ金属水酸化物の如き塩基をこの酒石酸塩に作用させて(S)-(-)-N-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミドを得、引続いてこのS-(-)アミドを酸で加水分解する方法、又は
- (2) キヌクリジノンを(R)- α -メチルベンジルアミンと反応させて(R)-N-(α -メチルベン

N-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミド52.5gをメタノールに溶解して、D-酒石酸29.7gが入ったメタノール溶液に加える。得られた沈澱物を濾過して集め、還流下メタノールで2回処理する。このようにして精製した塩20gをカセイソーダ水溶液で分解し、生成物をクロロホルムで抽出する。有機物層を蒸発乾燥した後、得られた塩基物をアセトン中でエタノール性塩化水素溶液で処理する。沈澱した塩酸塩は濾過して集め、エタノール中で再結晶させる。かくして光学的に純粋な(S)-(-)-N-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミド塩酸塩が9.4g得られる。

融点：244-247℃

$[\alpha]_D^{25} = -16.8^\circ$ (C=1, CH₃OH)

第2段階：(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩の製造

前段階で得られた塩酸塩9gを、濃塩酸を使って3時間30分の間還流下で処理する。反応物は冷却、濾過、濃縮して乾燥する。この残留物

ジル)-3-キヌクリジニミンを得、このイミンをアルカリ金属水素化ホウ素で還元し(S)-N-((R)- α -メチルベンジル)-3-アミノキヌクリジンを得、引続いてその生成物を酸媒体中で水素化分解する方法。

上記の方法(1)において、D-酒石酸の代りにL-酒石酸を使うか、又は方法(2)において、(R)- α -メチルベンジルアミンの代りに(S)- α -メチルベンジルアミンを使うと、絶対配置Rを持つ右旋性の3-アミノキヌクリジンが得られることは注目される。

本発明をさらに具体的に説明するために、実施例を用いてその製造を下記に示す。

実施例1：(S)-(-)-3-アミノキヌクリジンの製造

A / 第一の合成経路(ジアステレオ異性体塩のラセミ分割)：

第1段階：(S)-(-)-N-(3-キヌクリジニル)-3-クロロベンズアミドの製造

を無水エタノールで処理すると、(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩が結晶化するので、それを濾過して集める。

融点：>260℃

$[\alpha]_D^{25} = -24.9^\circ$ (C=1, H₂O)

同じ条件下で分解剤としてL-酒石酸を使うと、R対掌体得られる。

融点：>260℃

$[\alpha]_D^{25} = +24.8^\circ$ (C=1, H₂O)

B / 不斉合成

第1段階：(R)-N-(α -メチルベンジル)-3-キヌクリジニミンの製造

トルエン800ml中のキヌクリジノン80gを(R)- α -メチルベンジルアミン77.4gの存在下で24時間還流し、生成する水はDean-Stark装置で除去。反応物はそれから濃縮して乾燥、生成したイミン130gを蒸溜する。

収率：89%

沸点：140~150℃(0.05mmHg)

$[\alpha]_D^{25} = +97.2^\circ$ (C=1, CHCl₃)

第2段階：(S)-N-[(R)- α -メチルベンジル]-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩の製造

前段階で得られたイミン129.5gをメタノールに溶解し、10乃至20℃で、30.6gのホウ水素化カリウムを少量づつ加える。1時間後、減圧下で反応物を蒸発し乾燥する。この残留物をアセトンとイソプロピルアルコールとの比率が2:1の混合液に溶解する。これにエタノール性塩化水素溶液を加えて、2塩酸塩の形でアミンを沈澱させる。この生成物をエタノール/メタノールが1:1の混合液中で二回再結晶させて、光学的に純粋な(S)-N-[(R)- α -メチルベンジル]-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩81gを得る。

収率：47%

融点：>260℃

$[\alpha]_D^{25} = -2^\circ$ (C=2, H₂O)

第3段階：(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩の製造

前段階で得られた生成物64.4gを、1N塩酸溶液2当量、木炭担持のパラジウム及び50% H₂O

クロヘキシルカルボジイミドを二回に分けて加える。この混合物を室温で18時間活発に攪拌する。その後反応物を水150mlで希釈する。不溶解分は濾過して取除き、水洗する。水溶液層は10Nカセイソーダ水溶液を加えてpHを10とし、クロロホルムで抽出する。有機層をNa₂SO₄で脱水乾燥し蒸発が終ったら、残留物はイソプロピルエーテル中で結晶化させる。

得られた固体56gをイソプロピルアルコール280mlに溶解し、次いで5Nの塩酸を加えて酸性化する。沈澱する塩酸塩を濾過して集め、純度99%のエタノール中で再結晶させる。目的生成物(HD200054)は、収率60%で得られる。

融点：233-235℃

$[\alpha]_D^{25} = -3.9^\circ$ (C=1, H₂O)

(R)-(+)-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩を使用して反応を開始すると、同じ条件下で右旋性の対掌体(HD200051)が得られる。

融点：232-234℃

$[\alpha]_D^{25} = +3.8^\circ$ (C=1, H₂O)

12.8gを含んだエタノールに溶解する。反応物を水素雰囲気下で18時間攪拌し、濾過後、引続いて減圧下で蒸発し乾燥する。(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩は、エタノール/エーテルが1:1の混合液中で結晶化する。

$[\alpha]_D^{25} = -24.2^\circ$ (C=1, H₂O)

(S)- α -メチルベンジルアミンを使用して反応を開始すると、同じ系路を経てR-(+)対掌体が得られる。

実施例2：N-(3-キヌクリジニル)-4-アミノ-6-クロロ-2-メトキシベンズアミド塩酸塩、S-(-)異性体(コード番号HD200054)及びR-(+)異性体(コード番号HD200051)の立体特異性合成

第1変異体：

(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン2塩酸塩40g(0.2モル)を2.5Nカセイソーダ水溶液80mlに溶解する。この溶液に、ピリジン300mlに溶解した4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸44.5gを加え、アイスバスにて冷却する。85gのジシ

第2変異体：

1.9gの(S)-(-)-3-アミノキヌクリジンを1Nカセイソーダ水溶液33.5mlに溶解する。ジオキサン70mlに溶解した4-アセトアミド-5-クロロ-2-メトキシベンゾイルクロライド3.75gをこの溶液に滴下する。15分間攪拌した後、反応物は、酸性化してクロロホルムで洗浄し、更に高濃度のカセイソーダ水溶液でアルカリ化して、生成物をクロロホルムで抽出する。有機層は、Na₂SO₄で脱水乾燥し、次いで蒸発させる。残った油状物質はエタノールに溶解し、pHが酸性になるまでエタノール性塩酸を加える。このようにして生成するN-(3-キヌクリジニル)-4-アセトアミド-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド塩酸塩は、定量的収率で沈澱するので、濾過して集める。

生成物はそれからエタノール中の5%水酸化カリウム溶液中で30分間還流下で処理して、脱アセチル化する。

反応物をしかる後水に溶解し、次いでクロロ

ホルムで抽出する。有機液層が蒸発したら塩酸塩MD200054が得られ、そして上記の如く単離される。

$$[\alpha]_D^{25} = -3.7^\circ \quad (C=1, H_2O)$$

本発明によるもう一つの鏡像異性体は、適当な反応剤を使用して実施例2の方法と類似した方法で得られる。

本発明が得られる化合物は実験動物を使って研究され、消化器系特に胃の機能に作用し、鎮吐作用があることがわかった。

立体配置Sの左旋性鏡像異性体(コード番号MD200054)、立体配置Rの右旋性鏡像異性体(コード番号MD200051)及びラセミ混合体(コード番号MD780209)のそれぞれの形態のN-(3-キヌクリジニル)-4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド塩酸塩を経口投与してその鎮吐作用を、シスプラチンが誘起する犬の嘔吐に関して、実施例の方法を使って研究された。

1. 方法:

方法は、J.A.GYLYS他(Res.Comm.Chem.Path

上記結果からわかるように、立体配置Sの左旋性鏡像異性体(コード番号MD200054)は、驚くべきことに、シスプラチンの如き抗ガン剤で誘発される嘔吐の抑制作用については、その鏡像異性体(コード番号MD200051)及び対応するラセミ体よりもずっと効果があることが明らかである。

更に、左旋性鏡像異性体は、右旋性鏡像異性体よりも副作用は少ない。

本発明に係わる化合物は、上の表で示されるような激しい投与量でも大した毒性は示さない。従って、消化器分野における医薬品特に鎮吐剤としてその適用が考えられる。

本発明は、式(1)の誘導体の絶対配置Sを持つ鏡像異性体から選ばれる少なくとも一つの化合物、製薬上受け入れられる有機酸又は無機酸による付加塩及びこれら鏡像異性体の水和物、及び塩を、適当な賦形剤と組合せて、薬の有効成分として含有する製薬上の組成物まで最終的には包含する。これら組成物は、ゼラチンのカ

ol.Pharmacol.1979,23,No.1, 61~68ページ)によって述べられているものを引用している。嘔吐は、24時間の間流動食のみ与えられていた10乃至16kgの体重のおす犬、めす犬の中から無作為に選んだ検体に、3mg/kgの投与量で、シスプラチン(INN)を静脈注射すると誘発される。

試験すべき化合物は、シスプラチンの注射後60分を経ってから、経口投与される。

処置1時間30分後には犬に給餌する。観察期間は、シスプラチンの注射後6時間である。

2. 結果(処置した4検体について):

処置	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	嘔吐		
		嘔吐平均回数	嘔吐減少量%	
			嘔吐回数の減少	嘔吐しなかった検体数
比較対照 (蒸溜水)	0	10.8	0	0
ラセミ体	15	2	81.4	25
MD200054 (-)	7.5	0.5	95.3	75
MD200051 (+)	30	7	34.9	0

プセル、錠剤、精衣錠等の形で、口部から投与され、その投与量は一日(一回以上の投与で)当り、有効成分として500mgに達しても良いし、又は非経口的には、注射可能な溶液の形にして一日(一回以上の投与で)当り、有効成分として200mgの投与量に至っても良い。

特許出願人 デララウンド ソシエテ
アノニム

代理人 弁理士 佐田 守雄 外1名

